



ORSZÁGOS TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

Foszfonátok és foszfinátok alkoholízise mikrohullámú körülmények között

Készítette: Tajti Ádám

BSc. IV. évf. vegyészmérnök hallgató
gyógyszeripari szakirány

Témavezető: Dr. Keglevich György

tanszékvezető egyetemi tanár

Konzulens: Bálint Erika

tudományos segédmunkatárs

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2012

A dolgozat bemutatását a TÁMOP - 4.2.2.B-10/1--2010-0009 "Új tehetséggondozó programok és kutatások a Műegyetem tudományos műhelyeiben" című program támogatta.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Keglevich György tanszékvezető egyetemi tanárnak, aki munkámat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék foszfororganikus és környezetbarát szintézisekkel foglalkozó kutatócsoportjában lehetővé tette, mindvégig figyelemmel kísérte és hasznos tanácsaival segítette.

Köszönettel tartozom konzulensemnek, Bálint Erika tudományos segédmunkatársnak, a kísérleti munkám során nyújtott odaadó segítségéért.

Köszönet illeti a Bálint Analitika Kft.-t a gázkromatográfiás és tömegspektrometriai vizsgálatok elvégzéséért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a kutatócsoport valamennyi munkatársának, továbbá a laborban dolgozó hallgatóknak, akikhez bizalommal fordulhattam a laboratóriumi munkám során.

Tartalomjegyzék:

1. Bevezetés.....	5
2. Irodalmi előzmények.....	6
2.1. Alkoholízis	6
2.2. Dialkil-foszfítok	6
2.2.1. Dialkil-foszfítokról általában	6
2.2.2. A dialkil-foszfítok kémiai tulajdonságai	7
2.2.3. Dialkil-foszfítok előállítása	8
2.2.3.1. Dialkil-foszfítok előállítása foszfor-triklorid alkalmazásával	8
2.2.3.2. Dialkil-foszfítok előállítása alkoholízissel	8
2.2.3.3. Dialkil-foszfítok előállítása más módszerekkel	10
2.3. Foszfinatok előállítása	12
2.4. Mikrohullámú technika	16
3. Kísérleti rész.....	18
3.1. Dialkil-foszfítok alkoholízise	18
3.1.1. Dietil-foszfít alkoholízise metanollal	18
3.1.2. Dimetil-foszfít alkoholízise etanollal	21
3.1.3. Dietil-foszfít alkoholízise <i>n</i> -butanollal.....	23
3.1.4. Dimetil-foszfít alkoholízise <i>n</i> -butanollal	24
3.1.5. Dietil-foszfít alkoholízise izopropil-alkohollal	25
3.1.6. Dietil-foszfít alkoholízise <i>n</i> -pentanollal.....	27
3.1.7. Dietil-foszfít alkoholízise <i>n</i> -oktanollal, valamint <i>i</i> -oktanollal	28
3.1.8. Az előállított dialkil-foszfítok azonosítása.....	29
3.2. Gyűrűs foszfinatok alkoholízise.....	31
4. A kísérletek részletes leírása	34
4.1. A felhasznált készülékek	34
4.2. Általános előirat alkoholízisekhez.....	34
4.2.1. Általános előirat dialkil-foszfítok alkoholíziséhez.....	34
4.2.2. Általános előirat gyűrűs foszfinatok alkoholíziséhez.....	35
4.3. Az előállított vegyes foszfítok jellemzése.....	35
4.3.1. Etil-metil-foszfít (EMP)	35
4.3.2. Etil- <i>i</i> -propil-foszfít (EiPrP)	35
4.3.3. Etil- <i>n</i> -pentil-foszfít (EPeP)	36

4.3.4. <i>N</i> -butil-metil-foszfít (BMP)	36
4.3.5. <i>N</i> -butil-etil-foszfít (BEP).....	36
4.3.6. Etil- <i>n</i> -oktil-foszfít (EOP)	37
4.3.7. Etil- <i>i</i> -oktil-foszfít (EiOP)	37
5. Összefoglalás.....	38
6. Irodalomjegyzék.....	41

1. Bevezetés

2011 őszén kapcsolódtam be a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék foszfororganikus és környezetbarát szintézisekkel foglalkozó kutatócsoportjának munkájába, Dr. Keglevich György egyetemi tanár és Bálint Erika doktoráns, később tudományos segédmunkatárs vezetésével.

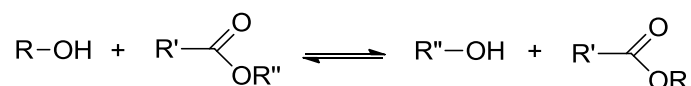
A kutatócsoport elsődleges célja környezetbarát szintézismódszerek kidolgozása, melynek megvalósításához megfelelő eszköz lehet a mikrohullámú technika (MW), hiszen alkalmazásával a kémiai átalakítások gyorsabbá és szelektívebbé tehetők, illetve elkerülhető az oldószerek és a katalizátorok használata [1,2].

Kutatómunkám során dialkil-foszfítok (*H*-foszfónátok) és gyűrűs foszfinátok mikrohullámú besugárzás hatására történő alkoholízisét tanulmányoztam. A reakciókat katalizátor felhasználása nélkül kívántuk megvalósítani. Az előállított vegyületek számos reakcióban alapvető építőelemeknek számítanak, így környezetbarát előállításuk kiemelt fontosságú.

2. Irodalmi előzmények*

2.1. Alkoholízis

Az egyik legfontosabb alapfolyamat a vegyiparban az acilezés [3]. Ennek egy alcsoportját képezi az alkoholízis, melyben az acilezőszer egy észter, az acilezendő vegyület pedig egy alkohol. Katalizátorként protonsavak, Lewis-savak, ioncserélő gyanták, valamint alkáli-alkoholátok és alkáli-hidroxidok használhatók, melyekkel gyorsabb a reakció.



A folyamat akkor fontos, ha valamilyen okból kifolyólag alapanyagként sav helyett egy másik észter (általában olcsóbb) áll rendelkezésünkre, valamint ha valamiért nem megy a közvetlen észteresítés, mert például a savas körülményekre érzékenyek a vegyületek, vagy sóképzés lép fel (pl. dimetilamino-alkoholokkal). A foszfor-észterek előállításában ez a reakció azért jelentős, mert termikus körülmények között általában nem játszódik le a direkt észteresítés. [4,5]

2.2. Dialkil-foszfítok

2.2.1. Dialkil-foszfítokról általában

Az utóbbi évek folyamán érzékelhetően növekszik az érdeklődés a dialkil-foszfítok (*H*-foszfónátok) kémiája és felhasználása felé [6]. A molekula változatos funkcióscsoportjainak (a P-OR, P=O és P-H részleteknek) köszönhetően, számos reakcióban vehet részt. Számítalan átalakítás hajtható végre a P(O)H kötés bontásával, többek között a P(O)OH, P(O)NRR', P(O)OR és P(O)SR funkciók kialakítása.

A nagy reaktivitás, a viszonylag alacsony ár és a könnyű beszerezhetőség teszi ezeket a vegyületeket számos, a gyakorlatban széles körben felhasználható szintonná.

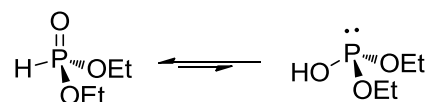
A legfontosabb vegyületek, melyek szintézisénél nélkülözhetetlen intermedierek a dialkil-foszfítok: az α -hidroxifoszfónátok, a biszfoszfónátok, az α -aminofoszfónátok, az epoxifoszfónátok, a foszforamidok és a nukleozid-foszfónátok.

* Az irodalmi és a kísérleti részben szereplő vegyületek többsége igen egyszerű, ezért nem alkalmaztunk számozást.

2.2.2. A dialkil-foszfitek kémiai tulajdonságai

A legjelentősebb tulajdonságok, amelyek a szintetikus felhasználásban kulcsszerepet játszanak, a következők [7]:

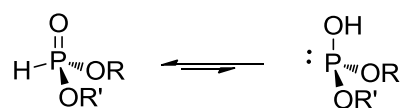
- **Tautomer egyensúly a *H*-foszfónát és a foszfit forma között**



A dialkil-foszfitek lényeges tulajdonsága, hogy két tautomer formában létezhetnek, a tetrakoordinált *H*-foszfónát- és a trikoordinált foszfit-formában. Ezen két alak reaktivitása alapvetően eltérő. A foszfit tautomer, a foszforatomon található magányos elektronpár miatt, készségesen reagál elektrofilekkel. A *H*-foszfónát forma, a magányos pár nélkül, kevésbé reagál elektrofil reagensekkel, valamint sokkal ellenállóbb a spontán oxidációval szemben. Az egyensúly gyakorlatilag teljesen a *H*-foszfónát alak felé tolódik el, ezért a dialkil-foszfitekkel végzett reakciók során nem kell védőcsoportot kialakítani a foszforatom oxidációjának megakadályozására.

- **Konfigurációs stabilitás**

A tetrakoordinált *H*-foszfónát forma szobahőmérsékleten epimerizáció nélkül alakul át a megfelelő trikoordinált alakká. Ez az a tulajdonság, amely ezen vegyületeket alkalmassá teszi királis prekursoraként történő felhasználásra.



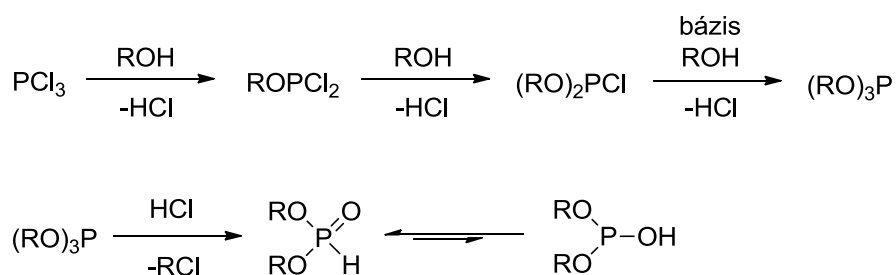
- **Kontrollálható oxidáció**

A dialkil-foszfitek +3 oxidációs számú foszforatomot tartalmaznak, amely különböző oxidáló ágensekkel könnyen +5-ös állapotba hozható. Fontos megjegyezni, hogy a magányos elektronpár hiánya miatt ez az oxidáció nem játszódik le spontán, ezért könnyebben kontrollálható. Gyakorlati szempontból fontos, hogy az oxidáció során a sztereokémiai tulajdonságok nem változnak.

2.2.3. Dialkil-foszfítok előállítása

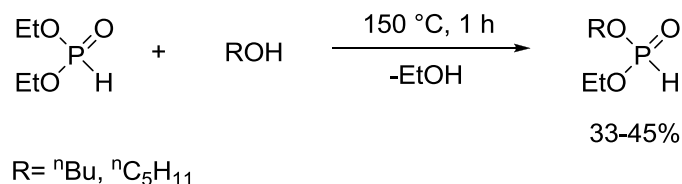
2.2.3.1. Dialkil-foszfítok előállítása foszfor-triklorid alkalmazásával

A szerves vegyiparban dialkil-foszfítok előállítására a foszfor-trikloridból kiinduló eljárást alkalmazzák [6]. Ha foszfor-trikloridot bázis jelenlétében alkohollal elegyítünk, többlépéses folyamat során keletkezik a megfelelő trialkil-foszfít, mely kinyerhető az elegyből [4]. Amennyiben a rendszer tartalmaz szabad hidrogén-kloridot, a reakció nem áll meg, hanem egy további lépésben a megfelelő dialkil-foszfít keletkezik. A módszer hátránya a foszfor-triklorid magas ára.

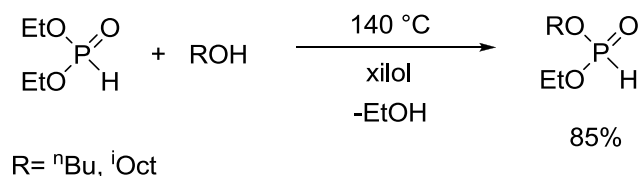


2.2.3.2. Dialkil-foszfítok előállítása alkoholízissel

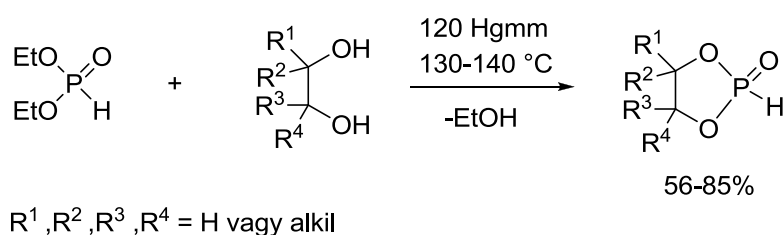
Különböző alkil helyettesítővel rendelkező dialkil-foszfítokat állított elő Kosolapoff [8]. Az alkoholízis során nem alkalmazott katalizátort. Az eljárás szerint 1 órát melegítette a dietil-foszfít és alkohol elegyét egy desztilláló berendezésben, majd amikor a sztöchiometriának megfelelő etanol átdestillált, vákuumdesztillációval nyerte ki a vegyes foszfítokat.



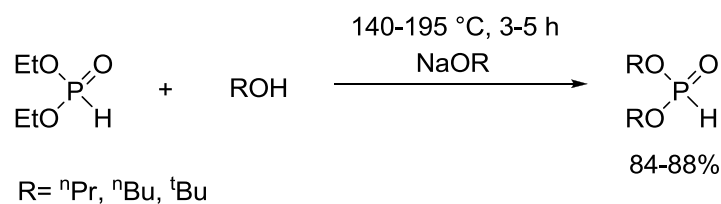
Alkoholízissel állított elő Fields, amerikai kutató különböző dialkil-foszfítokat [9]. Kiindulási vegyületként dietil-foszfítot alkalmazott. A reakciókat xilolban végezte, a képződő etanolt folyamatos desztillációval távolította el az elegyből.



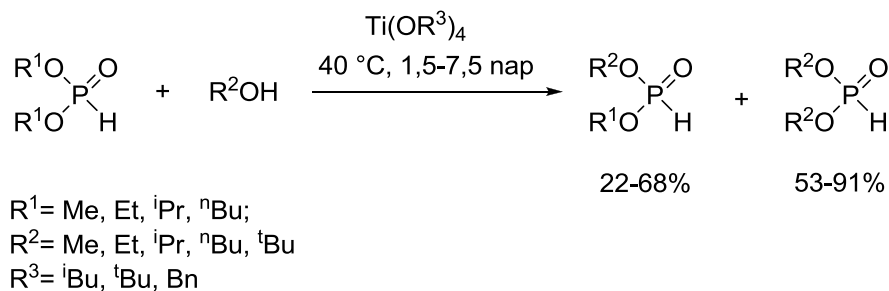
Az alkoholízis egy érdekes felhasználására világít rá Oswald, 1959-es cikkében [10]. A kiindulási dietil-foszfítot diolokkal reagáltatva ciklikus észterekhez jutott. Az egyensúlyt az etanol kidesztillálásával tolta el, melyhez enyhe vákuumot alkalmazott. A reakciók során 56-85%-os termelést sikerült elérnie.



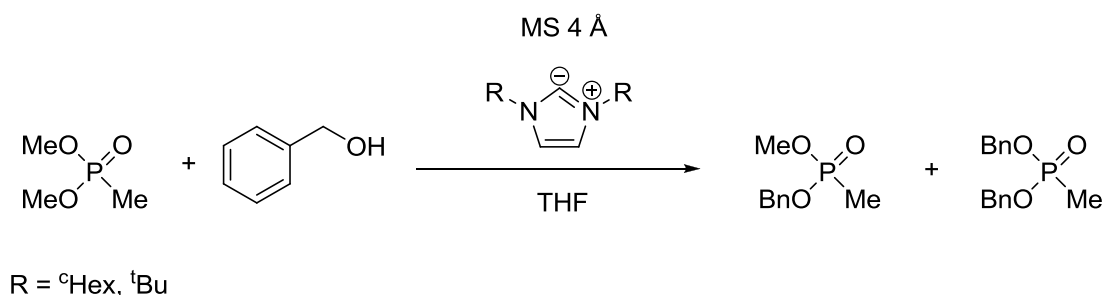
Az alkoholízis során bázikus katalizátor is alkalmazható. Orosz kutatók nátrium-alkoholátokkal katalizálták a dietil-foszfít alkoholízisét [11].



Froneman és csoportja titánium-tetraalkoxid katalizátor jelenlétében valósították meg a dialkil-foszfítok alkoholízisét [12]. A reakcióban elsősorban a teljesen átészterezett termékek keletkeztek, a vegyes észtereket kizárólag akkor tudták előállítani, amikor a teljes alkoholízis a szterikus gát miatt nem tudott végbemenni. A reakciókat igen hosszú ideig végezték.

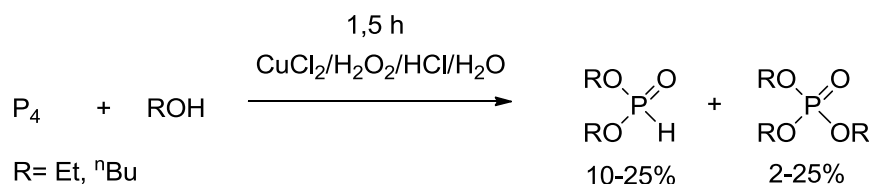


A dialkil-foszfítokkal közeli rokonságban álló foszfonsav-észterek alkoholízisét vizsgálta Singh amerikai kutató és munkatársa [13]. A modellreakció a dimetil-metilfoszfónát és benzil-alkohol reakciója volt, melyben katalizátorként nitrogéntartalmú heterociklusos karbéneket alkalmaztak. A felhasznált molekulaszita (MS 4 Å) a reakció során felszabaduló metanol megkötésére szolgált, ezzel eltolva a reakciót a termékek képződése felé. A szükséges reakcióidő 2-8 óra, míg a termelés 32-90% között változott.

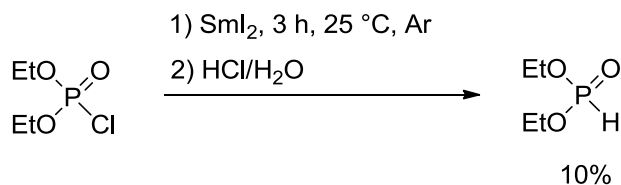


2.2.3.3. Dialkil-foszfítok előállítása más módszerekkel

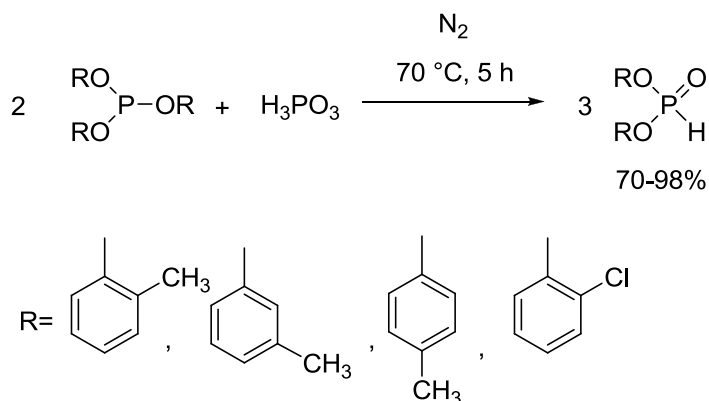
Orosz kutatók elemi foszfor és alkoholok reakciójával állítottak elő dialkil-foszfítokat [14]. A projekt célja az elemi klór és foszfor-halogenidek alkalmazásának elkerülése volt. Olyan katalitikus körfolyamatot dolgoztak ki, melyben a foszfor oxidációját a Cu^{2+} ion végzi, a katalizátor regenerálása pedig hidrogén-peroxid segítségével történik.



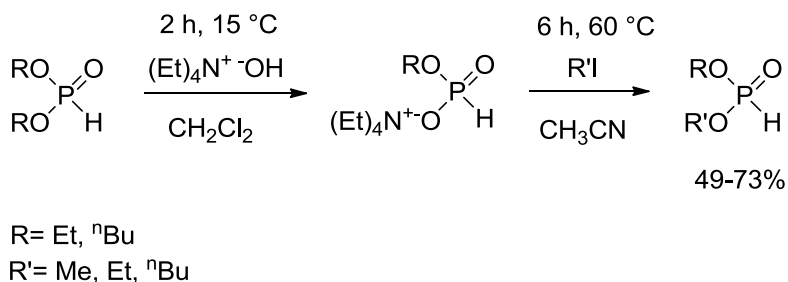
Sasaki és munkatársai inkább elméleti jelentőségű tanulmányukban a P-Cl kötés enyhe körülmények közötti redukcióját végezték el, szamárium-jodid redukálószerrel [15]. A 3 óra reakcióidő ellenére mindössze 10% termelést értek el.



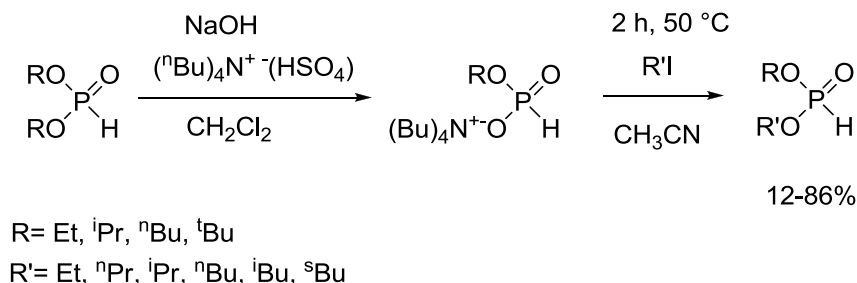
Walsh és csoportja diaril-foszfítokat kívánt előállítani triaril-foszfítokból, foszforosav segítségével [16]. A kiindulási foszfítokat foszforosavval reagáltatták 70 °C-on, 5 órán keresztül nitrogén atmoszféra alatt. A termékeket törésmutatójuk és elemanalízisük alapján azonosították.



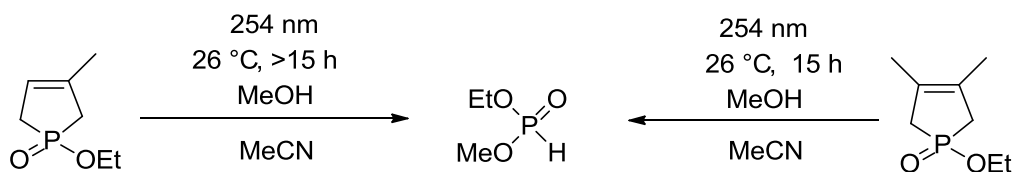
Ilia és munkatársai aszimmetrikus dialkil-foszfítok előállítását dolgozták ki, melyet fázistranszfer körülmények között valósítottak meg [17]. A reakciók során tetraetil-ammónium só szolgált fázistranszfer katalizátorként és reagensként egyaránt. A kétlépéses reakció során jó termeléssel kapták a kívánt vegyes foszfítokat.



Egy hasonló eljárásban francia kutatók ugyancsak vegyes foszfitokat állítottak elő, fázistranszfer katalizátor segítségével. A reakcióban fázistranszfer katalizátorként és reagensként egyaránt tetrabutil-ammónium-hidrogén-szulfátot használtak [18].

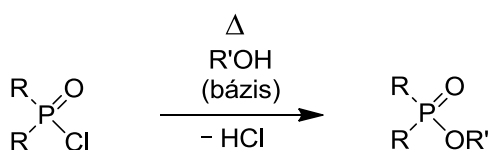


A Keglevich csoportban egy érdekes aszimmetrikus dialkil-foszfit előállítási módszert dolgoztak ki [19]. Munkájuk során *H*-foszfónátokat állítottak elő foszfor-heterociklusok UV fény hatására kiváltott fragmentációja segítségével. A reakció vizsgálata során arra a megállapításra jutottak, hogy a monometil-származék nem volt elégé reakcióképes, így a reakció nagyon lassan ment. Azonban a dimetil-származék esetén a reakció belátható idő alatt lezajszódott.

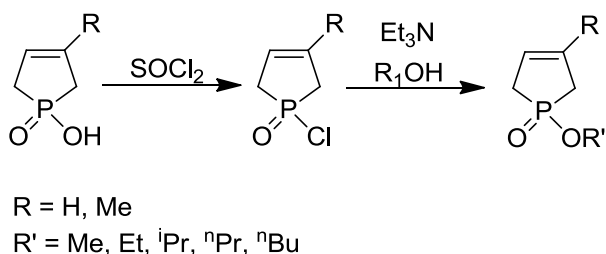


2.3. Foszfinátok előállítása

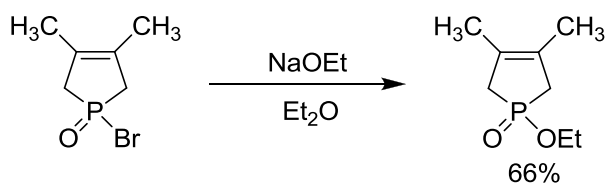
Az irodalomban található foszfinát előállítások közül a leggyakrabban használt módszer a foszfinsav-kloridok alkoholokkal történő reakciója [20,4]. A legtöbb, a gyakorlatban használt foszfinát előállítható ilyen úton. A foszfinsav-kloridok alkoholokkal való reakciója valamilyen bázis (pl. trietil-amin, piridin) jelenlétében, vagy bázis nélkül, enyhe vákuumban, esetenként melegítéssel hajtható végre.



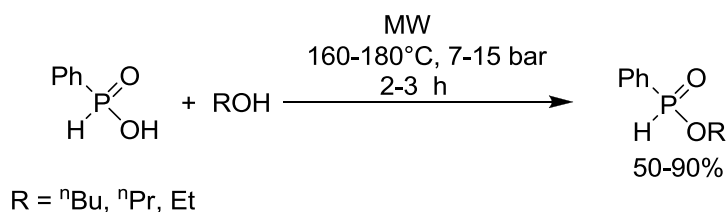
A gyűrűs foszfinsav-kloridok is lehetnek kiindulási anyagok, melyeket általában a megfelelő foszfinsavak szervesen savkloridokkal való reakciójával állítanak elő. A gyűrűs foszfinsav-kloridok reakciója alkohollal, valamilyen bázis (pl. Et_3N) jelenlétében foszfinátot ad [21].



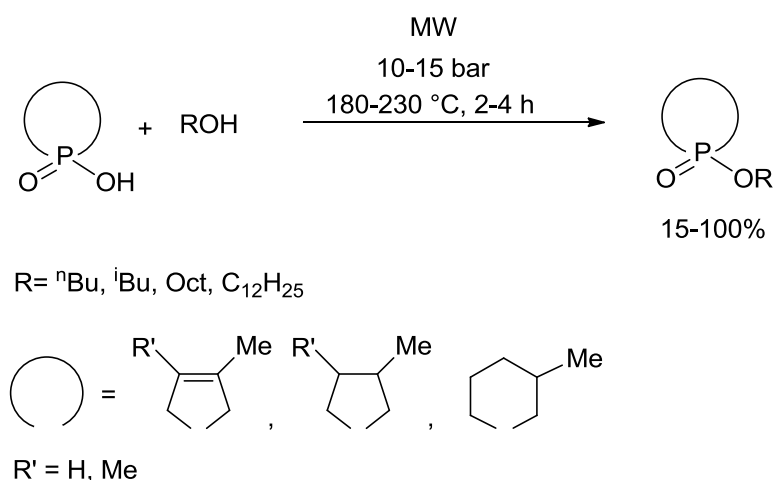
Speciális esetként a megfelelő foszfinsav-bromid is szolgálhat kiindulási anyagként. Angol kutatók bróm-dimetilfoszfolén-oxid éteres oldatához nátrium-etilátot adagoltak, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertették [22]. Ily módon elfogadható termeléssel állították elő az etoxi-dimetilfoszfolén-oxidot.



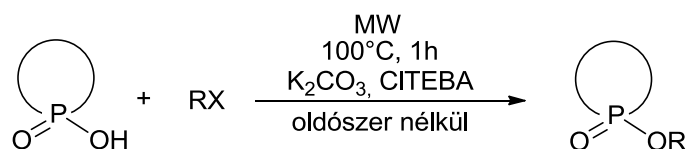
A foszfinsavak alkoholokkal történő direkt észteresítése termikus körülmények között gyakorlatilag nem játszódik le [23]. Ilyen típusú reakciók megvalósítását vizsgálta a Keglevich-csoport mikrohullámú körülmények között. A *H*-fenilfoszfinsav észterre alakítását 160-180 °C-on végezték zárt rendszerben (nyomás alatt), amikor is 3 óra reakcióidő elteltével, a legtöbb esetben jó termeléssel kapták a megfelelő alkil-foszfinátokat.



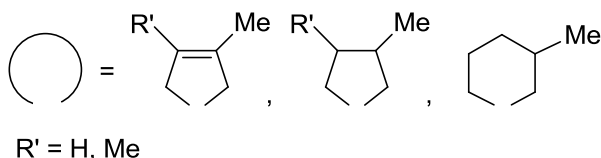
Szintén csoportunkban kidolgozott eljárás szerint 1-hidroxi-foszfólén- és foszfolán-oxidok, illetve hexahidrofoszfinin-oxidok alkohollal, MW körülmények között 180-230 °C-on direkt módon is észterré alakíthatók [24, 25]. Legjobb eredménnyel az 1-hidroxi-3-foszfólén-oxidok oktanollal és dodekanollal történő észteresítését sikerült megoldani, ahol 100%-os konverzióval jutottak a megfelelő észterekhez. Az 1-hidroxi-foszfolán-oxidok telített analógjainak átalakításához valamelyest erélyesebb körülményekre volt szükség. Hasonlóan ezen vegyületek direkt észteresítéséhez, a 1,2,3,4,5,6-hexahidrofoszfinin-oxid butanollal való reakciója is csak magasabb hőmérsékleten játszódott le.



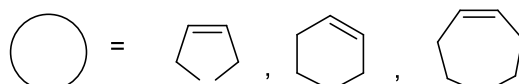
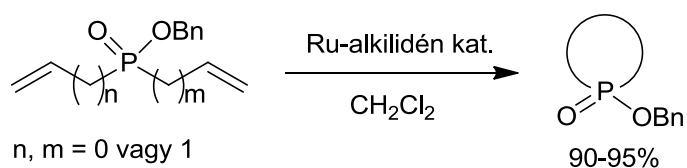
Egy másik tanszéki téma során az 1-hidroxi-3-foszfólén-oxidok alkilező észteresítését tanulmányozták MW körülmények között, különböző alkil-halogenidekkel [25,26]. A tapasztalatok szerint az 1-hidroxi-3-foszfólén-oxidok reakcióképesebb alkilezőszerekkel (pl. benzil-bromiddal) végzett reakciója fázistranszfer katalizátor (PTC) nélkül is jó termeléssel szolgáltatta a megfelelő foszfinátot, a beadagolt katalizátor csak kis mértékben segítette a reakciót. A normál reakcióképességű propil-, butil-bromid, valamint az etil-jodid esetén jó termelést csak ónium-só jelenlétében értek el. A sztérikusán gátolt alkilezőszerrel (izopropil-bromiddal) végzett kísérletek esetén PTC jelenlétében is csak közepes termeléssel kapták a várt terméket. Azt is megállapították, hogy a MW besugárzás pedig még teljesebb reakciót tett lehetővé, ezért a PTC és MW együttes hatása még kedvezőbb.



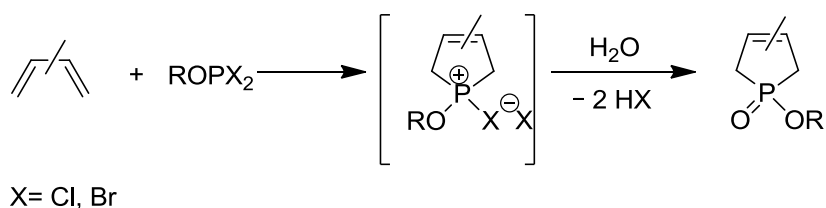
18-94%



Egy különleges módszer szerint jónéhány 5-, 6- és 7-tagú, foszfinát funkcióscsoporttal rendelkező *P*-heterociklust szintetizáltak különböző foszfor tartartalmú aciklusos diének katalitikus gyűrűzárási reakciójával [27]. A gyűrűs foszfinátokat meglehetősen magas termeléssel sikerült előállítaniuk.



Egy másik speciális előállítást bemutatva, orosz kutatók a foszforosav-észter-dihalogenidek reakcióját vizsgálták különböző diénekkal [28]. Az első lépésben a reagensek alkoxi-halofoszfórium-dihalogenidet adtak, ami rögtön továbbalakult a megfelelő foszfináttá. A foszforosav-észter-dibromidok lényegesen hevesebben reagáltak a diénekkal, alkalmazásukkal akár 70-75%-os termelés is elérhető volt.



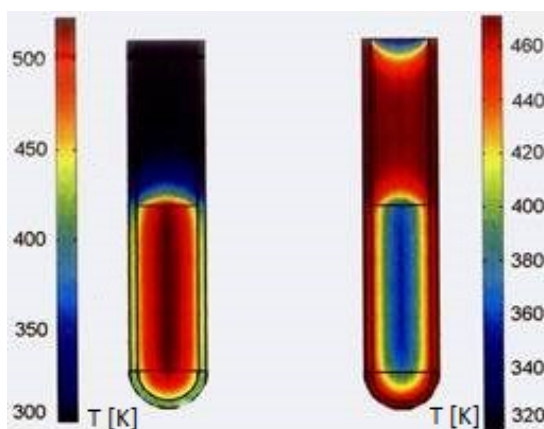
2.4. Mikrohullámú technika

A kémiai reaktorok fűtésének egyik újabb módja a háztartásokban is használt mikrohullámú fűtés [29]. A nyolcvanas évek elején megjelent első használható leírások óta rendkívül gyors fejlődésnek lehettünk tanúi ezen a területen. A fejlődést többek között az tette lehetővé, hogy kezdetben a háztartási berendezések módosításával megalkotott, ezért nehezen szabályozható és így alig reprodukálható eredményeket adó készülékeket egyre inkább felváltották a közvetlen kémiai célra készített, biztonságos, jól szabályozható berendezések.

A mikrohullám olyan elektromágneses hullám, amelynek hullámhossza 1 cm és 1 m közé esik. Ez az elektromágneses spektrumnak az infravörös és a rádió-frekvencia közé eső területe. A hullámmal érintkező anyagok elnyelhetik, reflektálhatják, vagy egyszerűen átengedhetik az energiát.

A kémiai tulajdonságok, valamint a méret és a forma befolyásolja azt, hogy miként fog egy elegy viselkedni mikrohullámú besugárzás hatására. Leginkább dipólus vagy ionos anyagok léphetnek kölcsönhatásba a mikrohullámú sugárzással. A dipólus molekulák a sugárzás frekvenciájának megfelelően igyekeznek beállni a sugárzás irányába. A mikrohullám hatására oszcilláló molekulák ütközése és sűrűsödése hőt fejleszt. Minél nagyobb polaritással rendelkezik egy molekula, annál nagyobb hatást gyakorol rá a mikrohullámú mező. Ionok esetén a töltött részecskék lépnek kölcsönhatásba az oszcilláló sugárzással. Tehát ionos oldatok esetében fontos befolyásoló tényező az ionkoncentráció.

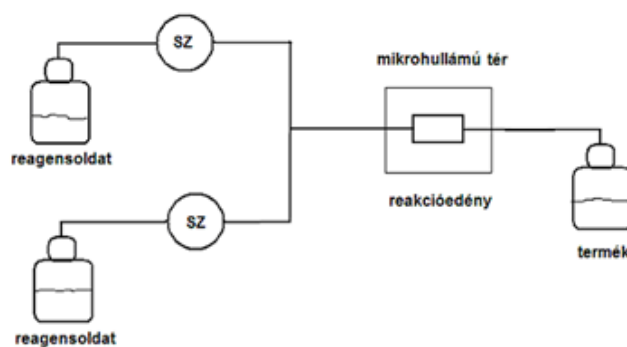
A MW és a hagyományos fűtés között az egyik legfontosabb különbség a reakció hőmérsékletprofilja. Hagyományos esetben a hő konvekcióval jut a hőforrástól a reakcióelegyig, ezért a hőmérséklet kívülről befelé csökken, míg MW körülmények között maga a reakcióelegy közvetlenül veszi fel a hőt, így a hőmérséklet az edény belsejében a legmagasabb.



MW fűtés Hagyományos fűtés

Habár a mikrohullámú technika számos előnnyel rendelkezik, a gyakorlati felhasználás során fény derült néhány korlátozó tényezőre is. A legnagyobb hátrány az, hogy a szakaszos reaktorok mérete nagymértékben korlátozott. A reakciók méretnövelésénél ugyanis a mikrohullámú besugárzás nem oldható meg olyan könnyen, mint a hagyományos fűtésű reaktorok esetén. Sok reakciónál többek között további hátrányt jelent, hogy nagy készülék esetén nem is vezethető biztonságosan a folyamat. A fejlődés során a következő lépcsőfokot a folyamatos üzemű mikrohullámú reaktorok jelentették. Ezekben a készülékekben a reakcióelegyet egy reaktortéren áramoltatják keresztül. Ezen reaktorok az esetek túlnyomó többségében három fő részből épülnek fel, melyek közül csak a reaktortér különbözik a hagyományos folytonos üzemű reaktoroktól. Az egységek a következők:

- a kiinduló reakcióelegyet előállító és adagoló egységek
- a mikrohullámú reaktor
- a termékgyűjtő



A reaktor legfontosabb része a mikrohullámú sugárzást biztosító magnetron. Ehhez kémiai megfontolások alapján kell kiválasztani a megfelelő alapanyagú (pl. boroszilikát üveg, teflon, stb.) szerkezeti elemeket, valamint magát a reaktorteret. A készülék lehet egyszerű lombik vagy cső, fixágyas csőreaktor, töltött oszlop, spirálisan feltekert üvegcső, kevert oszlop, vagy Archimédeszi csavarral kevert cső. Az irodalomban ismeretesek továbbá kerámiából készített reaktorkolonnák és kapillárisok is.

3. Kísérleti rész

A dialkil-foszfítok alapvető építőelemek a foszfororganikus kémiában. Legfontosabb felhasználási területeik, többek között az addíciójuk karbonil-, vagy imino-csoportra, mely reakciók α -hidroxifoszfónátokat és α -aminofoszfónátokat szolgáltatnak [30,31]. A foszfa-Michael addícióban olefinkötésre építhetők be [2], valamint a Hirao-reakcióban aril- és alkil-halogenidekkel P-C kötés kialakítására alkalmasak [32]. A Kabachnik-Fields reakcióban az oxo-komponens és amin mellett szintén dialkil-foszfítokat használnak α -aminofoszfónátok előállítására [6]. A vegyes dialkil-foszfítok segítségével ezen átalakításokban optikailag aktív foszforatom beépítésére nyílik lehetőség.

Kutatómunkám során dialkil-foszfítok (*H*-foszfónátok) és foszfinsav-észterek (foszfinátok) alkoholízisének tanulmányozását tűztük ki célul. A reakciók során dietil- és dimetil-foszfít, illetve 1-etoxi-3-metil-3-foszfólén-oxid) szolgáltak modellvegyületeként. A kísérleteket feleslegben vett alkoholokkal, katalizátor alkalmazása nélkül, MW körülmények között valósítottuk meg.

Az alkoholízisek során vizsgáltuk a hőmérséklet, a reakcióidő és a reagensek arányának hatását a konverzióra nézve, valamint igyekeztünk a célvegyületek szempontjából legmegfelelőbb paramétereket meghatározni.

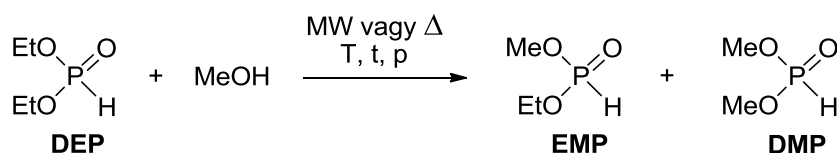
A kísérletek mindegyike 3 egymástól független reakció átlaga, melyek szórása minden esetben 5% alatt maradt.

Az alkoholíziseket gázkromatográfiás vizsgálattal követtük, míg a vegyületek azonosítását GC-MS, NMR, valamint HR-MS vizsgálatok segítségével végeztük.

3.1. Dialkil-foszfítok alkoholízise

3.1.1. Dietil-foszfít alkoholízise metanollal

Az első modellreakciónkban a dietil-foszfít (DEP) metanollal végzett alkoholízisét tanulmányoztuk. A reakciókat MW körülmények között, katalizátor hozzáadása nélkül valósítottuk meg. Az alkoholízis során először az egyik, majd egy következő lépésben a második etoxi-csoport is lecserélődik. Mindkét vegyület fontos intermedier.



A reakciók során három paraméter hatását vizsgáltuk a végső összetételre nézve, így változtattuk az alkohol mennyiségét (5-50 ekv.), a reakció hőmérsékletét (100 °C-175 °C), valamint a besugárzás idejét (40-120 min). A hagyományos és MW fűtés közötti különbségek demonstrálásához termikus összehasonlító kísérleteket is végeztünk. Az eredmények összefoglalását az **1. táblázat** és az **1. diagram** tartalmazza. Az első kísérletben a DEP-hoz 5 ekvivalens metanolt mértünk be, majd a reagenseket két órán át 100 °C-on reagáltattuk (**1. kísérlet**). A végtermék 63% DEP-ot, 31% etil-metil-foszfítot (EMP), valamint 6% dimetil-foszfítot (DMP) tartalmazott. A metanol feleslegét 25 ekvivalensre növelve, 125 °C-on 2 óra alatt, valamint 150 °C-on 1,5 óra alatt a konverzió 51, illetve 93%-ra nőtt, amelyből mindkét elegyben 38% volt a vegyes foszfít mennyisége (**2. és 3. kísérletek**). A reakciókat 50 ekvivalens metanollal folytatva 125 °C-on 1 óra alatt, 40% EMP valamint 12% DMP képződött, amely 52%-os konverzióknak felel meg. Azt tapasztaltuk, hogy ebben az esetben további besugárzásnak nincs hatása a konverzióra (**4. kísérlet**). A táblázat alapján látható, hogy alacsonyabb hőmérsékleten (125 °C) a metanol feleslegének növelése nem okoz számottevő változást a végtermék összetételében (**2. és 4. kísérletek**). A termikus körülmények között végzett reakció már alacsony konverziónál (19%) lefékeződött (**5. kísérlet**). A kiindulási anyagokat 150 °C-on besugározva, már egy óra után közel kvantitatívan lejátszódott a reakció, a DMP mennyisége pedig 80%-ra nőtt (**6. kísérlet**). Hagyományos melegítés mellett az alkoholízis mindössze 48%-os konverzióval játszódott le (**7. kísérlet**). A különböző hőmérsékleteken végzett kísérletek alapján látható, hogy ez a paraméter gyakorolja a legnagyobb hatást a reakcióra. Az alkoholízist 175 °C-on végezve, a termékösszetétel 79% DMP valamint 21% EMP volt (**8. kísérlet**). Hagyományos körülmények között a reakció nem játszódott le teljesen, a reakcióelegy pedig mindössze 46% DMP-ot, illetve 41% EMP-ot tartalmazott (**9. kísérlet**). Az eredmények alapján elmondható, hogy az alacsonyabb hőmérséklet a vegyes származék, a magasabb pedig a teljesen átésztereződött termék képződésének kedvez. MW körülmények között, szemben a hagyományos melegítéssel, a reakció teljessé tehető. Az elérhető maximális EMP arány 40% volt.

1. táblázat: Dietil-foszfít alkoholízise metanollal

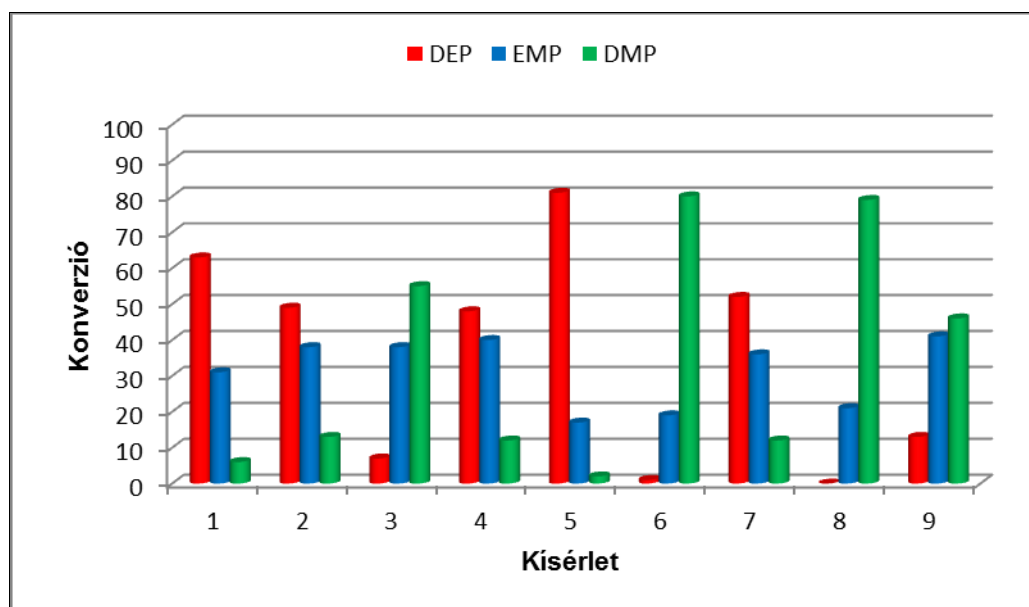
Kísérlet	Hőközlés módja	Alkohol mennyiség (ekv.)	T (°C)	t (min)	p (bar)	Összetétel		
						DEP	EMP	DMP
						(%) ^a		
1	MW	5	100	120	6	63	31	6
2	MW	25	125	120	8	49	38	13
3	MW	25	150	90	15	7	38	55
4	MW	50	125	60 ^b	8	48	40	12
5	Δ	50	125	60 ^c		81	17	2
6	MW	50	150	60	15	1	19	80
7	Δ	50	150	60 ^c		52	36	12
8	MW	50	175	40	19	0	21	79
9	Δ	50	175	60 ^c		13	41	46

^a GC alapján.

^b További besugárzásnak nincs hatása.

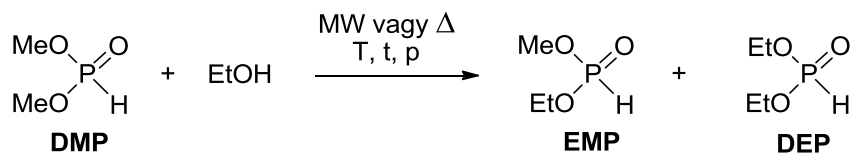
^c További melegítés nem okozott változást.

1. diagram: Dietil-foszfít alkoholízise metanollal



3.1.2. Dimetil-foszfít alkoholízise etanollal

A következő reakció az előző modell fordítottja, a dimetil-foszfít alkoholízise etanollal.



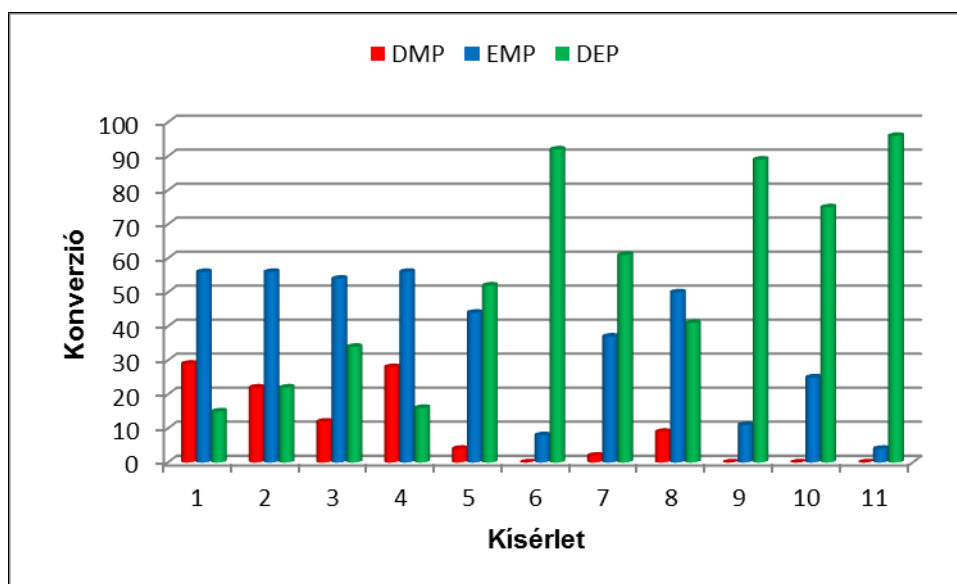
A kapott eredmények a **2. táblázatban** és a **2. diagramon** láthatók. A DMP az alkoholízis során sokkal aktívabbnak bizonyult, mint a DEP, ugyanis 5 ekvivalens etanolt alkalmazva 100 °C-on 2 óra alatt, már 71%-os konverzióval játszódott le a reakció. A termék összetételét tekintve mindössze 29% reagálatlan DMP maradt, valamint 56% EMP és 15% DEP keletkezett (**1. reakció**). Az etanol mennyiségét 25 ekvivalensre növelve, 100 °C-on 2 óra alatt alig változott a végtermék összetétele, azonban a konverzió 7%-kal nőtt (78%) (**2. kísérlet**). Amennyiben a többi paramétert változatlanul hagytuk és 3 órára növeltük a reakcióidőt, kis mértékben javult a konverzió (88%) (**3. kísérlet**). A termikus kísérlet azonos körülmények között mindössze 72%-os konverzióval játszódott le, amely további melegítés hatására sem változott (**4. kísérlet**). Az elegyet 1 órán át 125 °C-on reagáltatva, a 4% DMP-ot, 44% EMP-ot és 52% DEP-ot tartalmazott a végtermék (**5. kísérlet**). 150 °C-on a DMP teljesen elreagált, és 8% EMP, illetve 92% DEP képződött (**6. kísérlet**). Itt is megfigyelhető, hogy MW körülmények között, megfelelő hőmérsékleten a reakció kvantitatívvá tehető. Folytatva az etanol mennyiségének növelését, 125 °C-on 50 ekvivalens etanollal a reakció 37% EMP-ot és 61% DEP-ot szolgáltatott (**7. kísérlet**). Az ugyanezen körülmények között 25 ekvivalens etanollal végzett kísérlethez képest javult a konverzió (96% és 98%) (**5. és 7. kísérletek**). A termikus reakció konverziója szintén magas volt (91%), azonban a DEP aránya 20%-kal elmaradt a MW körülmények között végrehajtott kísérlettől (**7. és 8. kísérletek**). A hőmérsékletet 150 °C-ra emelve, az alkoholízis mind MW, mind hagyományos melegítés mellett kvantitatívan lejátszódott (**9. és 10. kísérletek**). A termékek arányait tekintve a DEP vált dominánssá (89%). A hasonló körülmények között végzett termikus reakció is teljesen lejátszódott, azonban a végtermék mindössze 75% DEP-ot tartalmazott. Az alkoholízis 175 °C-on gyakorlatilag teljesen végbement (**11. kísérlet**).

2. táblázat: Dimetil-foszfít alkoholízise etanollal

Kísérlet	Hőközlés módja	Alkohol mennyiség (ekv.)	T (°C)	t (min)	p (bar)	Összetétel		
						DMP	EMP	DEP
						(%) ^a		
1	MW	5	100	120	3	29	56	15
2	MW	25	100	120	3	22	56	22
3	MW	25	100	180	3	12	54	34
4	Δ	25	100	180 ^b		28	56	16
5	MW	25	125	60	6	4	44	52
6	MW	25	150	60	10	0	8	92
7	MW	50	125	60	6	2	37	61
8	Δ	50	125	60 ^b		9	50	41
9	MW	50	150	60	10	0	11	89
10	Δ	50	150	60 ^b		0	25	75
11	MW	50	175	40	15	0	4	96

^a GC alapján.^b További melegítés nem okozott változást.

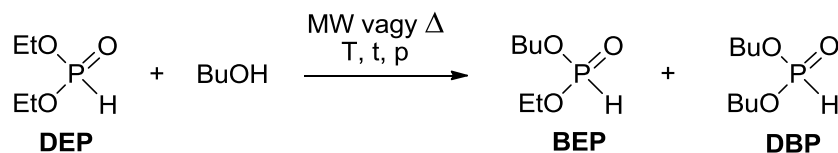
2. diagram: Dimetil-foszfít alkoholízise etanollal



A két reakció (3.1.1. és 3.1.2.) közös intermedierje az EMP. Ha a célunk e vegyület előállítása, akkor azok a reakciók jöhetnek számításba, amelyekben az EMP aránya a legnagyobb. A DEP/metanol páros esetén egyszer sem dominált az EMP, míg a DMP/etanol reakcióban számos esetben 50% feletti arányban keletkezett. Ezek alapján a DMP/etanol reakció alkalmasabb a vegyes észter szintézisére.

3.1.3. Dietil-foszfít alkoholízise *n*-butanollal

A következő reakció a DEP alkoholízise volt butanollal, melynek kísérleti eredményeit a **3. táblázat** és a **3. diagram** tartalmazza.



Az elegyet 25 ekvivalens butanollal 125 °C-on 1 órát reagáltatva, 75%-os konverzió mellett a butil-etil-foszfít (BEP) volt a fő komponens (54%) (**1. kísérlet**). 150 °C-ra emelve a hőmérsékletet, már a dibutil-foszfít (DBP) dominált (66%), és a reakció szinte teljesen lejártsódott (**2. kísérlet**). A butanol feleslegét 50 ekvivalensre növelve, 125 °C-on 1 óra után a BEP keletkezett túlnyomó többségben (53%), míg 150 °C-on 79%-ban DBP volt a főtermék (**3. és 4. kísérletek**). A termikus kísérlet hasonló körülmények között nem játszódott le teljesen (**5. kísérlet**). 175 °C-on besugározva az elegyet már 40 perc alatt teljes konverziót értünk el, az összetételt tekintve pedig szinte kvantitatívan DBP keletkezett (**6. kísérlet**).

3. táblázat: Dietil-foszfít alkoholízise *n*-butanollal

Kísérlet	Hőközlés módja	Alkohol mennyiség (ekv.)	T (°C)	t (min)	p (bar)	Összetétel		
						DEP	BEP	DBP
						(%) ^a		
1	MW	25	125	60	3	25	54	21
2	MW	25	150	60	5	3	31	66
3	MW	50	125	60	4	21	53	26
4	MW	50	150	60 ^b	6	0	21	79
5	Δ	50	150	60 ^c		10	48	42
6	MW	50	175	40	9	0	2	98

^a GC alapján.

^b További besugárzásnak nincs hatása.

^c További fűtés nem okozott változást.

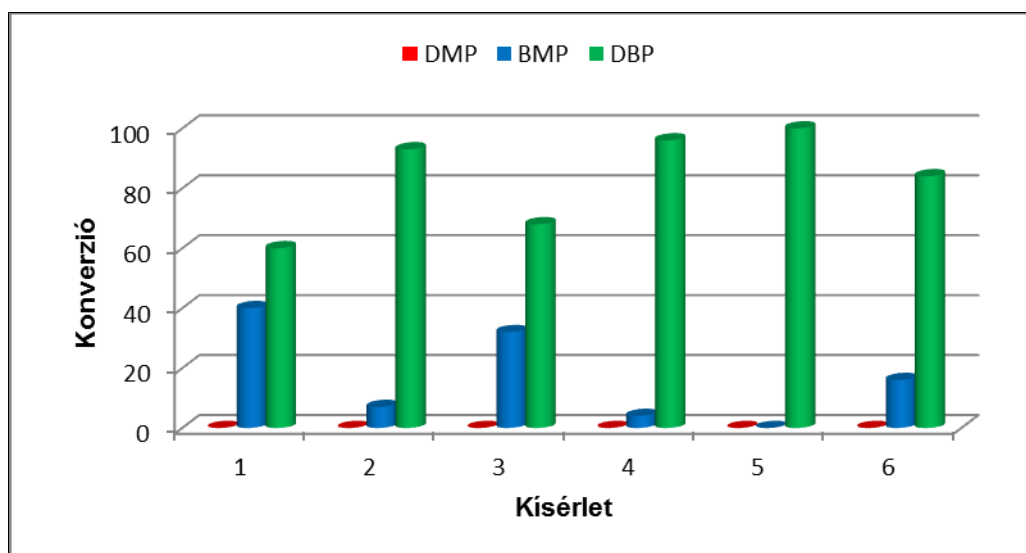
4. táblázat: Dimetil-foszfít alkoholízise *n*-butanollal

Kísérlet	Hőközlés módja	Alkohol felesleg (ekv.)	T (°C)	t (min)	p (bar)	Összetétel		
						DMP	BMP	DBP
						(%) ^a		
1	MW	25	125	60	3	0	40	60
2	MW	25	150	60	5	0	7	93
3	MW	50	125	60	4	0	32	68
4	MW	50	150	60	6	0	4	96
5	MW	50	150	90	6	0	0	100
6	Δ	50	150	60 ^b		0	16	84

^a GC alapján.

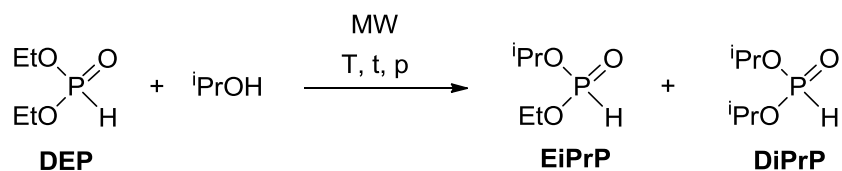
^b További melegítés nem okozott változást.

4. diagram: Dimetil-foszfít alkoholízise *n*-butanollal



3.1.5. Dietil-foszfít alkoholízise izopropil-alkohollal

A következő modell a dietil-foszfít és izopropil-alkohol reakciója volt (5. táblázat és 5. diagram).



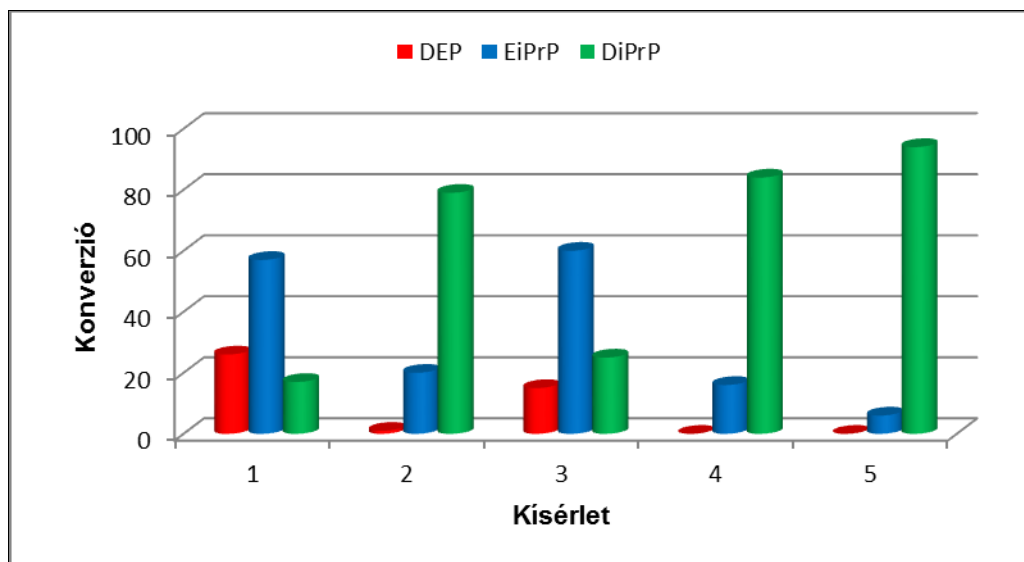
Az izopropil-alkoholt 25 ekvivalens mennyiségben alkalmazva 125 °C-on, 57%-ban az etil-*i*-propil-foszfít (EiPrP) képződött (**1. kísérlet**). A hőmérsékletet 150 °C-ra növelve, a diizopropil-foszfít (DiPrP) keletkezett túlnyomó többségben (79%) (**2. kísérlet**). Az alkohol mennyiségét 50 ekvivalensnyire változtatva, 125 °C-on, 1 óra reakció után, a főtermék az EiPrP (60%) volt (**3. kísérlet**). A hőmérséklet emelésének hatására (150 °C, majd 175 °C) a diizopropil-foszfít aránya fokozatosan emelkedett (84% és 94%), ezzel szemben az EiPrP aránya lecsökkent (16% és 6%) (**4. és 5. kísérletek**).

5. táblázat: Dietil-foszfít alkoholízise izopropil-alkohollal

Kísérlet	Alkohol felesleg (ekv.)	T (°C)	t (min)	p (bar)	Összetétel		
					DEP	EiPrP	DiPrP
					(%) ^a		
1	25	125	60	6	26	57	17
2	25	150	60	10	1	20	79
3	50	125	60	6	15	60	25
4	50	150	60	10	0	16	84
5	50	175	40	15	0	6	94

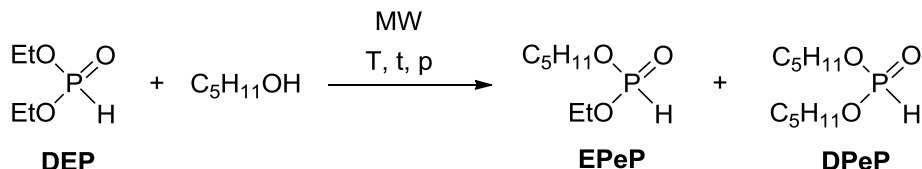
^a GC alapján.

5. diagram: Dietil-foszfít alkoholízise izopropil-alkohollal



3.1.6. Dietil-foszfít alkoholízise *n*-pentanollal

A dietil-foszfít alkoholízisét *n*-pentanollal is elvégeztük (**6. táblázat** és **6. diagram**).



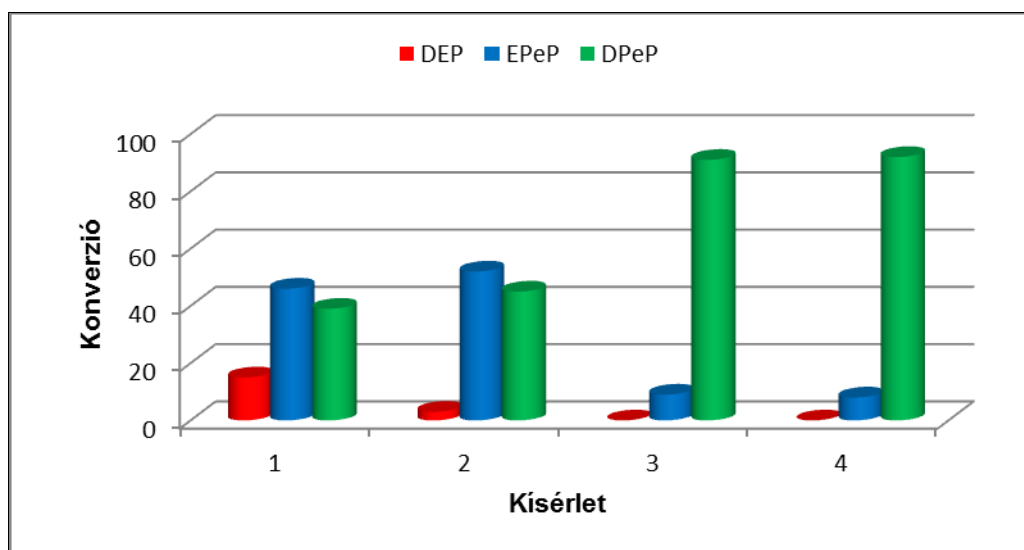
Mind 10 ekvivalens alkoholt használva 125 °C-on, 1,5 óra után, mind pedig 25 ekvivalens alkohollal 125 °C-on, 1 óra után, az etil-pentil-foszfít (EPeP) volt a fő komponens (46% és 52%) (**1. és 2. kísérletek**). A nagyobb alkohol felesleg nem növelte jelentősen a konverziót. Az alkoholízist magasabb hőmérsékleteken (150 és 175 °C-on) végezve, a dipentil-foszfít (DPeP) aránya került túlsúlyba (91% és 92%) (**3. és 4. kísérletek**). Az *n*-pentanol reaktívabbnak bizonyult a rövidebb szénláncú alkoholoknál (**1. és 3. táblázatok**), ezért már kevesebb alkohollal (25 ekv.), és alacsonyabb hőmérsékleten (150 °C-on) is szinte teljesen lejátszódott a reakció (**3. kísérlet**).

6. táblázat: Dietil-foszfít alkoholízise *n*-pentanollal

Kísérlet	Alkohol felesleg	T (°C)	t (min)	p (bar)	Összetétel		
					DEP	EPeP	DPeP
					(%) ^a		
1	10 ekv.	125	90	2	15	46	39
2	25 ekv.	125	60	2	3	52	45
3	25 ekv.	150	60	3	0	9	91
4	25 ekv.	175	40	5	0	8	92

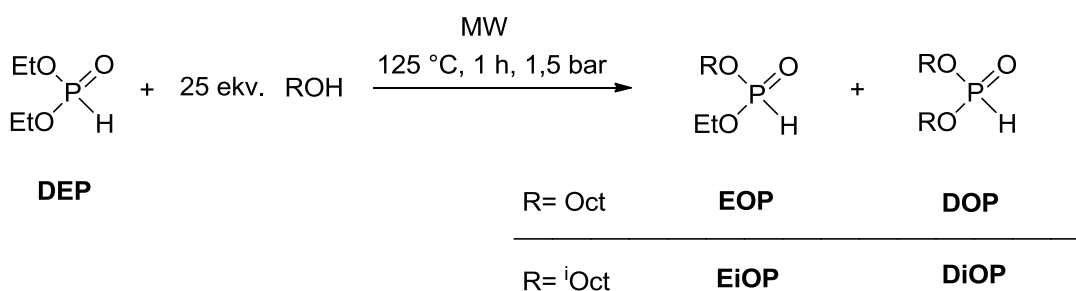
^a GC alapján.

6. diagram: Dietil-foszfít alkoholízise *n*-pentanollal



3.1.7. Dietil-foszfít alkoholízise *n*-oktanollal, valamint *i*-oktanollal

A dietil-foszfít alkoholízisét *n*-oktanollal és *i*-oktanollal (2-etilhexanollal) is megvalósítottuk, melyek során kizárólag a vegyes foszfitok előállítása volt a célunk. Azokat a paramétereket alkalmaztuk, melynél a legtöbb reakció során túlnyomó többségben a vegyes termék keletkezett. Ez a körülmény az előző kísérletek alapján, 25 ekvivalens alkohol, 125 °C, valamint 1 óra reakcióidő volt.



Az eredmények a **7. táblázatban** találhatók. Az oktanol esetében a reakció 77%-os konverzióval játszódtott le. A termékösszetételt tekintve, 61% etil-oktil-foszfit (EOP) keletkezett 16% dioktil-foszfit (DOP) mellett (**1. kísérlet**). Az *i*-oktanollal végzett kísérlet során 92%-os konverziót értünk el, valamint a végtermék 63% etil-*i*-oktil-foszfitot (EiOP), és 29% diizooktil-foszfitot (DiOP) tartalmazott (**2. kísérlet**). A megfelelő reakciókörülmények alkalmazásával, mindkét esetben 60% feletti vegyes észter arányt sikerült elérni.

7. táblázat: Dietil-foszfít alkoholízise *n*-oktanollal, valamint *i*-oktanollal

Kísérlet	R	Összetétel (%) ^a		
		DEP	EOP	DOP
1	Oct	23	61	16
2	¹ Oct	DEP	EiOP	DiOP
		8	63	29

^a GC alapján.**3.1.8. Az előállított dialkil-foszfítok azonosítása**

A dialkil-foszfítokat ³¹P NMR spektroszkópiával azonosítottuk. A kísérleti, valamint az irodalomban fellelhető ³¹P NMR eltolódások a **8. táblázatban** láthatók.

8. táblázat: A szimmetrikus dialkil-foszfítok ³¹P NMR eltolódásai

Dialkil-foszfítok	δ _P ^a	δ _P [irodalmi]
DMP	10,6	11,1 [33]
DEP	7,4	8,0 [34]
DiPrP	7,0	7,3 [35]
DBP	7,9	7,8 [34]
DPeP	7,8	8,1 [36]
DOP	7,9	6,3 [37] ^b
DiOP	8,3	7,0 [38]

^a CDCl₃-ban^b Oldószerről nincs adat

Azoknál a reakcióknál, amelyek a vegyes foszfítokat tartalmazták legnagyobb arányban, a bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával elemeire választottuk. A kiindulási dialkil-foszfít, a vegyes észter, valamint a kétszeresen átészterezett származék kémiaiilag nagyon hasonlóak, ezért elválasztásuk igen időigényes és aprólékos folyamat. A vegyes foszfítok közül az etil-metil-foszfítot volt a legnehezebb elkülöníteni, ugyanis a kiindulási DMP-től és a kétszeresen átészterezett DEP-től alig különbözik. Az alkillánc növekedésével egyre nőtt a vegyületek közötti különbség, így az elválasztás is egyszerűsödött. A kipreparált vegyes származékok esetén, melyek az EMP, EiPrP és a BEP kivételével mind ismeretlen vegyületek, teljes NMR jellemzést és HR-MS vizsgálatot végeztünk. A foszfítok fontos jellemzője a 690 Hz körüli ¹J_{PH} csatolás, amely a vizsgált vegyületek esetén, mind a H-csatolt ³¹P NMR, mind a ¹H NMR spektrum alapján azonosnak mutatkozott. A tisztítás utáni termelés, valamint a kísérleti és irodalmi adatok a **9. táblázatban** láthatók.

9. táblázat: A vegyes dialkil-foszfítok ^{31}P NMR, HR-MS és termelési adatai

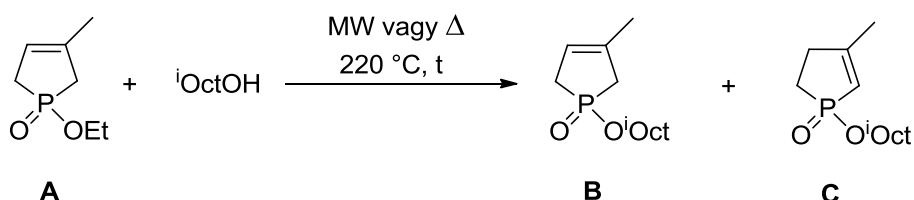
Vegyes foszfítok	$\delta_{\text{P}}^{\text{a}}$ ($^1J_{\text{PH}}$)	δ_{P} [irodalmi] ($^1J_{\text{PH}}$)	$[\text{M} + \text{H}]^+$ kísérleti	$[\text{M} + \text{H}]^+$ elméleti	Részarány	Termelés
EMP	9,0 (698,8)	9,0 [19]	125,0368	125,0368	56%	52%
EiPrP	8,8 (691,7)	6,9 [18] CCl_4 -ban (678)	153,0682	153,0681	57%	52%
EPeP	7,7 (692,1)	–	181,0992	181,0994	52%	49%
BMP	9,3 (695,0)	–	153,0684	153,0681	40%	36%
BEP	7,6 (693,0)	6,6 [18] CCl_4 -ban (684)	167,0840	167,0837	54%	50%
EOP	7,6 (692,7)	–	223,1464	223,1463	61%	58%
EiOP	7,9 (692,3)	–	223,1463	223,1463	63%	60%

^a CDCl_3 -ban

A kereskedelemben kapható királis foszforatomot tartalmazó vegyületek meglehetősen drágák. A tanszéken korábban végzett kutatások számos reakcióban alkalmaztak dialkil-foszfítokat, amely reakciókban az általunk előállított vegyes foszfítok segítségével szintén királis foszforatom építhető be a molekulába [1,2]. A továbbiakban tervezzük az így előállítható vegyületek reszolválását. A tanszéken több eljárást dolgoztak ki, melyekben sikeresen választották szét P-heterociklusok enantiomerjeit [39-43]. Ezeket a módszereket kívánjuk az előállítható vegyületekre alkalmazni.

3.2. Gyűrűs foszfinátok alkoholízise

Munkánk folytatásaként, a reakciókat gyűrűs foszfinátok alkoholízisére is kiterjesztettük. Több előkísérletet végeztünk, melyeknek eredményei arra engednek következtetni, hogy a dialkil-foszfítok esetében alkalmazott paramétereknél erélyesebb körülményekre van szükség. A kísérletek során kiderült, hogy az észteresítések 200 °C felett játszódnak le hatékonyabban, ezért a reakciókat magasabb forráspontú (138-195 °C) alkoholokkal végeztük el. Az első modellreakció az 1-etoxi-3-metil-3-foszfólén-oxid (**A**) *i*-oktanollal (2-etilhexanollal) végzett alkoholízise volt (**10. táblázat** és **7. diagram**). A reakciót 50 ekvivalens alkohollal, 220 °C-on 2 órán keresztül végeztük MW körülmények között, melynek eredményeképpen 44%-ban kaptuk a várt 1-*i*-oktiloxi-3-metil-3-foszfólén-oxidot (**B**) (**1. kísérlet**). Az alkohol mennyiséget csökkentve (25 ekv.), valamint hosszabb reakcióidővel a kívánt **B** vegyület arányát már 86%-ra tudtuk növelni. Tovább csökkentve az alkohol feleslegét, a magas hőmérséklet (220 °C-on) miatt azonban a 3-foszfólén-oxid (**B**) részben 2-foszfólén-oxiddá (**C**) izomerizálódott (10%), amely a 3-foszfólén-oxidok esetében nem meglepő (**2. kísérlet**). A reakciót 2 ekvivalens alkohollal végezve, a kiindulási vegyület (**A**) szinte teljesen elreagált, és még több 2-foszfólén-oxid (**C**) képződött (**3. kísérlet**). A nagy feleslegben alkalmazott *i*-oktanolból magas hőmérsékleten kis mennyiségben di-*i*-oktil-éter is keletkezett, amelyet a konverziószámításnál nem vettünk figyelembe.

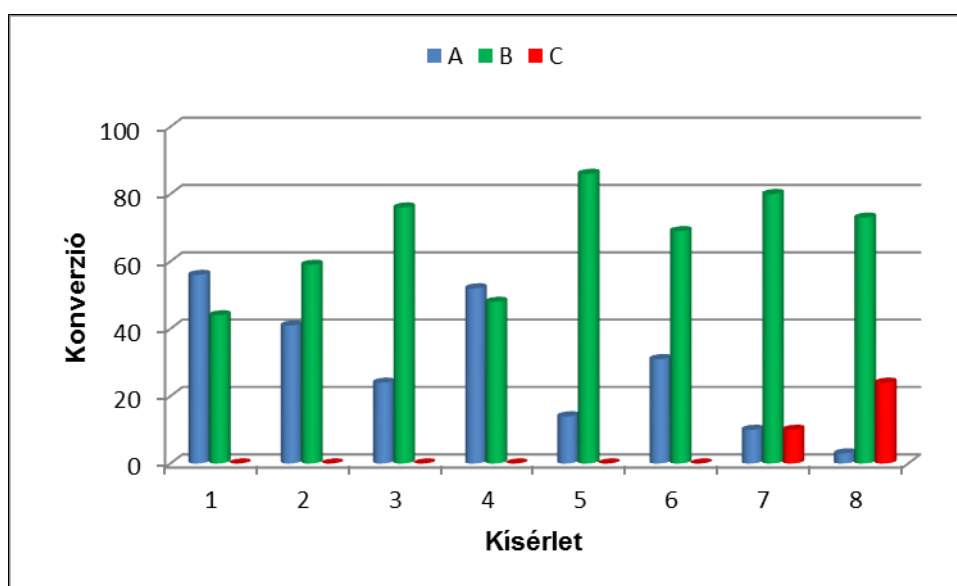


10. táblázat: Az 1-etoxi-3-metil-3-foszfolén-oxid alkoholízise i-oktanollal

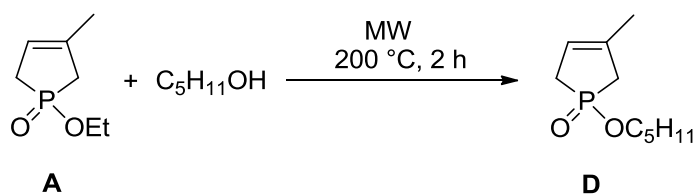
Kísérlet	Hőközlés módja	Alkohol felesleg (ekv.)	t (h)	Összetétel (%) ^a		
				A	B	C
1	MW	50	2	56	44	0
2	MW	25	2	41	59	0
3	MW	25	3,5	24	76	0
4	Δ	25	3,5	52	48	0
5	MW	25	5	14	86	0
6	Δ	25	5	31	69	0
7	MW	5	2	10	80	10
8	MW	2	2	3	73	24

^aGC alapján.

7. diagram: Az 1-etoxi-3-metil-3-foszfolén-oxid alkoholízise i-oktanollal



Az alkoholízist egy rövidebb szénláncú alkohollal, *n*-pentanollal is tanulmányoztuk (11. táblázat). A kísérleteket 200 °C-on végeztük, 2 órás reakcióidővel.



11. táblázat: Az 1-etoxi-3-metil-3-foszfólen-oxid alkoholízise pentanollal

Kísérlet	Alkohol felesleg (ekv.)	Összetétel (%) ^a	
		A	D
1	50	95	5
2	25	87	13
3	5	73	27

^aGC alapján.

Az eredmények alapján látható, hogy az alkoholízis 200 °C-on alacsonyabb konverzióval játszódtott le, azonban az is megfigyelhető, hogy ebben az esetben is kisebb alkoholfelosleggel sikerült jobb eredményt elérnünk. Említésre méltó, hogy míg 220 °C-on a főtermék mellett az izomerizálódott termék is képződött, addig 200 °C-on nem tapasztaltunk izomerizációt. A reakciókat gázkromatográfiás vizsgálatokkal követtük, a termékek azonosítását ³¹P NMR és tömegspektrometriás (GC-MS) méréssel végeztük. A foszfinátok ³¹P NMR eltolódásait a **12. táblázat** tartalmazza. A továbbiakban hőmérséklet és a reakcióidő megfelelő változtatásával tervezzük a pentanolos modellreakció teljesebbé tételét, valamint szeretnénk a vegyületeket kipreparálni és jellemezni.

12. táblázat: A 1-alkoxi-foszfólen-oxidok ³¹P NMR eltolódásai^a

Foszfinátok	δ _P	δ _P [irodalmi]
A	74,7	74,7 [26]
B	74,1	-
C	73,4	-
D	73,0	-

^aCDCl₃-ban

4. A kísérletek részletes leírása

4.1. A felhasznált készülékek

A reakciókat nyomástartó feltétellel ellátott 300W-os CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban hajtottuk végre 20-300 W teljesítményen.

A reakció elegyek feldolgozása után gázkromatográfiás és – esetenként – GC-MS analízist végeztünk. A gázkromatográfiás méréseket HP 5890 típusú 2-es szériájú, FID detektorral rendelkező készülék segítségével végeztük el. A gázkromatográf egy 15 m × 0,18 mm-es Restek, Rtx-5 típusú 0,20 µm filmvastagságú kolonnát tartalmaz. A kolonna hőmérséklete 1 percig 40 °C, majd a hőmérsékletprogram percenként 25 °C-ot emelkedik, amíg el nem éri a 300 °C-ot és ezt a hőmérsékletet 10 percen keresztül állandó értéken tartja. Az injektor hőmérséklete 290 °C. A FID detektoré pedig 300 °C. A vivőgáz N₂.

A tömegspektroszkópiás (GC-MS) felvételeket Agilent 6890 N-GC-5973 N-MSD típusú készülékkel vettük fel. A készülék egy 30 m × 0,25 mm Restek, Rtx-5SILMS típusú kolonnát tartalmaz, melyen 0,25 µm vastagságú filmréteg van. A kolonna hőmérséklete 1 percig 45 °C, majd a hőmérséklet program percenként 10 °C-ot emelkedik, míg el nem éri a 310 °C-ot és 17 percen keresztül tartja ezt a hőmérsékletet. Az injektor 250 °C-os, az AUX hőmérséklete pedig 280 °C. He a vivőgáz. A mérések Splitless üzemmódban mentek.

A nagyfelbontású tömegspektroszkópiás méréseket ZAB-2SEQ készülékkel végezték.

A ¹³C és ¹H NMR spektrumokat Bruker DRX-500 spektrométerrel 125,7 ill. 500,1 MHz-en vettük fel, referenciaanyagként TMS-t használtunk. A ³¹P NMR felvételeket Bruker AV-300 készüléken 121,50 MHz-en készítettük, a kémiai eltolódásokat 85%-os foszforsavhoz viszonyítottuk.

4.2. Általános előírat alkoholízisekhez

4.2.1. Általános előírat dialkil-foszfítok alkoholíziséhez

0,5 mmol Dialkil-foszfít (0,046 ml dimetil-, valamint 0,065 ml dietil-foszfít), valamint 12,5 mmol alkohol (0,51 ml metanol, 0,73 ml etanol, 0,96 ml *i*-propanol, 1,2 ml *n*-butanol, 1,4 ml *n*-pentanol), vagy 25 mmol alkohol (1,0 ml metanol, 1,5 ml etanol, 1,9 ml *i*-propanol, 2,3 ml *n*-butanol, 2,7 ml *n*-pentanol) elegyét besugároztuk a MW reaktorban 100-175 °C-on, 40-120 percig. Az illékony komponenseket vákuumbepárlással eltávolítottuk, majd a maradék olajos terméket GC-MS és ³¹P NMR vizsgálatoknak vetettük alá. Azokban a kísérletekben, amelyekben a vegyes foszfít volt a főtermék, a bepárlási maradékot oszlopkromatográfiás

módszerrel szétválasztottuk, melyhez szilikagél állófázist, valamint etil-acetát eluenszt használtunk. A termikus összehasonlító kísérleteket bombacsövekben végeztük, melyeket olajfürdő segítségével melegítettünk a megfelelő hőfokra. A bemérés a MW kísérletekkel analóg módon történt.

4.2.2. Általános előírat gyűrűs foszfinátok alkoholíziséhez

0,5 mmol 1-Etoxi-3-metil-3-foszfólén-oxid (0,08 g), valamint 25 mmol alkohol (2,7 ml *n*-pentanol, 3,9 ml *i*-oktanol), 12,5 mmol alkohol (1,4 ml pentanol, 2,0 ml *i*-oktanol), 2,5 mmol alkohol (0,3 ml pentanol 0,4 ml *i*-oktanol), 1 mmol (0,2 ml *i*-oktanol), elegyét sugároztuk be mikrohullámú reaktorban 200-220 °C-on 2-5 óráig. A pentanollal végzett reakcióknál vákuumbepárlással, az *i*-oktanol esetében pedig vákuumdesztillációval nyertük ki az olajos termékeket. A termikus összehasonlító kísérleteket bombacsövekben végeztük, melyeket olajfürdő segítségével melegítettünk a megfelelő hőfokra. A bemérés a MW kísérletekkel analóg módon történt.

4.3. Az előállított vegyes foszfitok jellemzése

4.3.1. Etil-metil-foszfit (EMP) (1. táblázat/ 1. és 2. kísérletek)

Termelés: 52%; a ^{31}P NMR és HRMS eredmények a **9. táblázatban** találhatóak;
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16,3 ($J = 6,0$, CH_3CH_2), 52,0 ($J = 5,7$, CH_3O), 62,1 ($J = 5,7$, CH_2O);
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,10 (t, $J_{\text{HH}} = 7,1$, 3H, CH_3CH_2), 3,51, (d, $J_{\text{PH}} = 12,0$, 3H, CH_3O),
 3,80–3,97 (m, 2H, CH_2), 6,52 (d, $J_{\text{PH}} = 697,8$, 1H, PH); $\delta[45]$ (C_6D_6) 0,94 (t, $J = 6,8$), 3,28,
 (d, $J = 11,9$), 3,72 (dd, $J_{\text{HH}} = 6,8$, $J_{\text{PH}} = 9,1$), 6,45 (d, $J_{\text{PH}} = 694$).

4.3.2. Etil-*i*-propil-foszfit (EiPrP) (5. táblázat/ 3. kísérlet)

Termelés: 52%; a ^{31}P NMR és HRMS eredmények a **9. táblázatban** találhatóak;
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16,3 ($J = 6,4$, CH_3CH_2), 23,8 ($J = 4,8$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 24,0 ($J = 4,2$,
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 61,7 ($J = 5,6$, CH_2), 71,1 ($J = 5,8$, CH); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,21–1,34 (m, 9H,
 CH_3), 3,98–4,14 (m, 2H, CH_2), 4,58–4,75 (m, 1H, CH), 6,78 (d, $J_{\text{PH}} = 691,8$, 1H, PH); $\delta[18]$

(CCl₄) 1,31 (d, $J = 6,5$, 6H, CH₃) 1,32 (t, $J = 7,0$ 3H, CH₃), 4,05, (dd, $J_{HH} = 7,0$, $J_{PH} = 9,5$), 4,65–4,76 (m), 6,62 (d, $J_{PH} = 678,0$).

4.3.3. Etil-*n*-pentil-foszfít (EPeP) (6. táblázat/ 2. kísérlet)

Termelés: 49%; a ³¹P NMR és HRMS eredmények a 9. táblázatban találhatók; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,0 (CH₃(CH₂)₄), 16,4 ($J = 6,2$, CH₃CH₂O), 22,3 (CH₂), 27,7 (CH₂), 30,2 ($J = 6,2$, CH₂CH₂O), 61,9 ($J = 5,7$, CH₃CH₂O), 65,9 ($J = 6,0$, CH₂CH₂O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,85 (t, $J = 6,6$, 3H, CH₃(CH₂)₄), 1,26–1,40 (m, 7H, CH₃CH₂O, CH₃CH₂CH₂), 1,61–1,73 (m, 2H, CH₂CH₂O), 3,98–4,18 (m, 4H, CH₂O), 6,75 (d, $J_{PH} = 692,1$, 1H, PH).

4.3.4. *N*-butil-metil-foszfít (BMP) (4. táblázat/ 1. kísérlet)

Termelés: 49%; a ³¹P NMR és HRMS eredmények a 9. táblázatban találhatók; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13,7 (CH₃CH₂), 18,9 (CH₃CH₂), 32,6 ($J = 6,1$, CH₂CH₂O), 52,1 ($J = 5,7$, CH₃O), 65,8 ($J = 6,0$, CH₂O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (t, $J_{HH} = 7,4$, 3H, CH₃CH₂), 1,27–1,42 (m, 2H, CH₂), 1,56–1,67 (m, 2H, CH₂), 3,74, (d, $J_{PH} = 11,9$, 3H, CH₃O) 3,96–4,52 (m, 2H, CH₂O), 6,75 (d, $J_{PH} = 695,0$, 1H, PH).

4.3.5. *N*-butil-etil-foszfít (BEP) (3. táblázat/ 1. kísérlet)

Termelés: 50%; a ³¹P NMR és HRMS eredmények a 9. táblázatban találhatók; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13,6 (CH₃(CH₂)₃), 16,4 ($J = 6,2$, CH₃CH₂O), 18,8 (CH₃CH₂CH₂), 32,4 ($J = 6,3$, CH₂CH₂O), 61,8 ($J = 5,7$, CH₃CH₂O), 65,5 ($J = 6,0$, CH₂CH₂O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,87 (t, $J = 7,4$, 3H, CH₃(CH₂)₃), 1,27 (t, $J = 7,0$, 3H, CH₃CH₂O), 1,23–1,42 (m, 2H, CH₂), 1,54–1,67 (m, 2H, CH₂), 3,93–4,15 (m, 4H, CH₂O), 6,73 ($J_{PH} = 692,5$, 1H, PH); δ[18] (CCl₄) 0,94 (t, $J = 7,0$), 1,33 (t, $J = 7,0$, 3H), 1,20–1,82 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂), 3,98 (dd, $J_{HH} = 6,5$, $J_{PH} = 9,0$, 2H), 4,08 (dd, $J_{HH} = 7,0$, $J_{PH} = 9,5$, 2H), 6,63 (d, $J_{PH} = 684,0$).

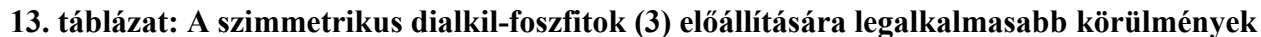
4.3.6. Etil-*n*-oktil-foszfít (EOP) (7. táblázat/ 1. kísérlet)

Termelés: 58%; a ^{31}P NMR és HRMS eredmények a **9. táblázatban** találhatók; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14,1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 16,4 ($J = 6,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 22,7 (CH_2), 25,5 (CH_2), 29,1 (CH_2), 29,2 (CH_2), 30,4 ($J = 6,2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 31,8 (CH_2), 61,8 ($J = 5,6$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 65,9 ($J = 6,0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,86 (t, $J = 6,9$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,17–1,42 (m, 13H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 5x CH_2), 1,60–1,72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,98–4,19 (m, 4H, CH_2O), 6,79 (d, $J_{\text{PH}} = 692,7$, 1H, PH).

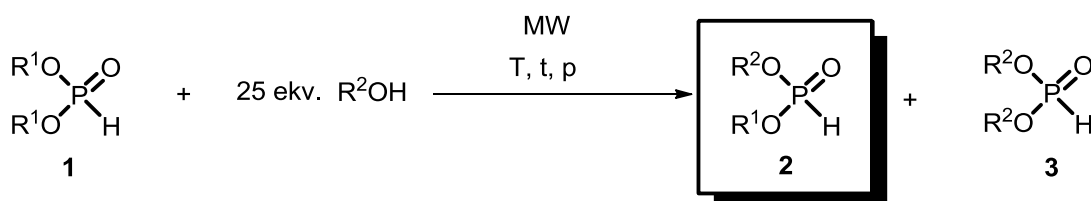
4.3.7. Etil-*i*-oktil-foszfít (EiOP) (7. táblázat /2. kísérlet)

Termelés: 60%; a ^{31}P NMR és HRMS eredmények a **9. táblázatban** találhatók; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 14,1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 16,4 ($J = 6,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 23,0 (CH_2), 23,3 (CH_2), 28,9 (CH_2), 29,9 (CH_2), 40,2 ($J = 6,7$, CH), 61,9 ($J = 5,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 67,8 ($J = 6,3$, CHCH_2O); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,4$, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,20–1,45 (m, 11H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 4x CH_2), 1,50–1,62 (m, 1H, CH), 3,90–4,04 (m, 2H, CH_2O), 4,07–4,21 (m, 2H, CH_2O), 6,79 (d, $J_{\text{PH}} = 692,4$, 1H, PH).

A vizsgált modellreakciók esetén, a paraméterek hatásának részletes feltérképezésével kerestük az optimális körülményeket. A szimmetrikus dialkil-foszfitok **(3)** jellemzően erélyesebb körülmények között keletkeztek. A legalkalmasabb körülmények a **13. táblázatban** találhatóak.

^a GC alapján.

A vegyes dialkil-foszfítok (**2**) előállítása esetén, az enyhébb körülmények között végzett reakciók hozták a legjobb eredményeket (**14. táblázat**).



14. táblázat: A vegyes dialkil-foszfítok (2**) előállítására legalkalmasabb körülmények**

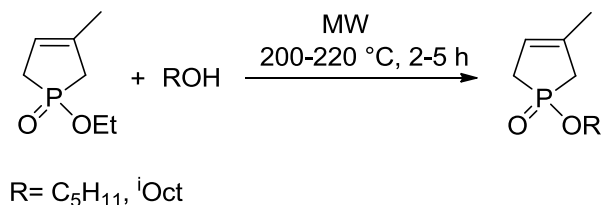
Kísérlet	R ¹	R ²	T (°C)	t (min)	p (bar)	Összetétel (%) ^a		
						1	2	3
1	Me	Et	100	120	3	22	56	22
3	Me	ⁿ Bu	125	60	3	0	40	60
4	Et	ⁿ Bu	125	60	3	25	54	21
5	Et	ⁱ Pr	125	60	6	26	57	17
6	Et	C ₅ H ₁₁	125	60	2	3	52	45
7	Et	Oct	125	60	1,5	23	61	16
8	Et	ⁱ Oct	125	60	1,5	8	63	29

^a GC alapján.

A katalizátor alkalmazása nélkül előállított vegyes származékok értékes intermedierek, hiszen a P-kiralitáscentum miatt, optikailag aktív vegyületek szintézisére használhatók fel.

Elmondható, hogy a megfelelő paraméterek alkalmazásával valamennyi modellreakció a kívánt termékek keletkezésének irányába finomhangolható. A dialkil-foszfítok alkoholízisének tanulmányozása során nyolc modellreakciót tanulmányoztunk, melyeket mind a vegyes, mind pedig a teljesen átészterezett származékok előállítására optimalizáltunk. Összesen 7 vegyes észtert szintetizáltunk, melyek közül 4 az irodalomban nem ismert vegyület, 3-ról pedig csak részleges jellemzés (³¹P, ¹H NMR) található. Az észterek szerkezetét ³¹P, ¹H és ¹³C NMR, illetve HR-MS mérésekkel igazoltuk.

A 1-etoxi-3-metil-3-foszfólén-oxid alkoholízisének megvalósításához a dialkil-foszfítok esetében alkalmazott paramétereknél erélyesebb körülményekre volt szükség (200-220 °C). Ezen reakcióknál kisebb alkohol felesleggel sikerült jobb eredményeket elérni.



Az *i*-oktanollal végzett kísérletek során 86%-os konverziót értünk el. A pentanolos reakcióknál pedig 27%-ban kaptuk a kívánt foszfinátot, melyet a körülmények változtatásával még javítani szeretnénk. A termékek azonosítását ³¹P NMR és tömegspektrometriás (GC-MS) méréssel végeztük. A továbbiakban tervezzük más gyűrűs, telített és telítetlen foszfinátok alkoholízisének tanulmányozását.

Összefoglalásképpen elmondható, hogy a foszfónátok és foszfinátok alkoholízisét sikerült katalizátor alkalmazása nélkül megvalósítanunk.

Eredményeink egy részéből két közlemény született:

Bálint, E.; Tajti, Á.; Drahos, L.; Ilia, G.; Keglevich, Gy., Alcoholysis of Dialkyl Phosphites under Microwave Conditions. *Curr. Org. Chem.*– beküldve.

Bálint, E.; Fazekas, E.; Takács, J.; Tajti, Á.; Juranovič, A.; Kočevár, M.; Keglevich, Gy., Microwave-Assisted Synthesis of Organophosphorus Compounds. *Phosphorus, Sulphur, Silicon* –nyomdában

6. Irodalomjegyzék

- [1] Bálint, E.; Fazekas, E.; Pintér, G.; Szöllősy, Á.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Drahos, L.; Körtvélyesi, T.; Keglevich, Gy., *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 547.
- [2] Bálint, E.; Takács, J.; Drahos, L.; Keglevich, Gy., *Heteroatom. Chem.* **2012**, *23*, 235.
- [3] Keglevich, Gy.; Sallay, P., *Szerves vegyipari alapfolyamatok*, **2011**, 68.
- [4] Barton, D.; Ollis, D. W. *Comprehensive Organic Chemistry: Synthesis and Reactions of Organic Compounds*; Jones, N., Ed., Oxford-New York, **1979**.
- [5] Quin, L. D., *A guide to organophosphorus chemistry*, John Wiley & Sons, **2000**.
- [6] Troev, K. D. *Chemistry and Application of H-Phosphonates*; Elsevier B. V., **2006**.
- [7] Kraszewski, A.; Stawinski, J., *Pure Appl. Chem.*, **2007**, *79*, 2217.
- [8] Kosolapoff, G. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 4989.
- [9] Fields, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 1528.
- [10] Oswald, A. A., *Can. J. Chem.*, **1959**, 1499.
- [11] Kuskow; Gradis, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1953**, *92*, 323.
- [12] Froneman, M.; Modro, T. A., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *27*, 3327.
- [13] Singh, R.; Nolan, S. P., *Chem. Commun.*, **2005**, 5456.
- [14] Trofimov, B.; Timokhin, B.; Gusarova, N.; Kazantseva, M.; Golubin, A., *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **2002**, *177*, 2385.
- [15] Sasaki, M.; Collin, J.; Kagan, H. B., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *22*, 2493–2496.
- [16] Walsh, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 3023.
- [17] Ilia, G.; Kurunczi, L., *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1999**, *147*, 191.
- [18] Kluba, M.; Zwierzak, A., *Synthesis*, **1978**, *2*, 134.
- [19] Szelke H., Kovács J., Keglevich Gy., *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 2927.
- [20] Kosolapoff, G. M.; Maier, L.; *Organic Phosphorus Compounds*, **1973**, *6*, 39.
- [21] Arbusov, B. A.; Vize, A. O.; Szamitov, J. J.; Ivanovszkaja, K. M.; *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1964**, *159*, 582.
- [22] Hammond, P. J.; Scott, G.; Hall, C. D., *J. Chem. Soc.* **1982**, 205.
- [23] Kiss, N. Zs.; Ludányi, K.; Drahos, L.; Keglevich, Gy., *Synth. Commun.*, **2009**, *39*, 2392.
- [24] Keglevich, Gy.; Kiss, N. Zs.; Mucsi, Z.; Körtvélyesi, T., *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 2011.
- [25] Keglevich, Gy.; Bálint, E.; Kiss, N. Zs.; Jablonkai, E.; Hegedűs, L.; Grün, A.; Greiner, I., *Curr. Org. Chem.*, **2011**, *15*, 1802.
- [26] Bálint, E.; Jablonkai, E.; Bálint, M.; Keglevich, Gy., *Heteroatom Chem.*, **2010**, *21*, 211.

- [27] Bujard, B.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C.; *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2119.
- [28] Arbuzov, B. A.; Shapshinskaya, L. A.; *Izv. Akad. Nauk SSSR*, **1962**, 65.
- [29] Keglevich Gy.; Sallay P.; Greiner I. *MKL* **2008**, 63, 278.
- [30] Kukhar, V.P.; Hudson, H.R., *Aminophosphinic and Aminophosphonic Acids: Chemistry and Biological Activity*, **2000**.
- [31] Keglevich, Gy.; Tóth, V.R.; Drahos, L. *Heteroatom Chem.* **2011**, 22, 15.
- [32] Hirao, T.; Masunaga, T.; Yamada, N.; Ohshiro, Y.; Agawa, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, 55, 909.
- [33] Tongcharoensirikul, P.; Suarez, A. I.; Voelker, T.; Thompson, C. M., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2322.
- [34] Peng, W.; Shreeve, J.M. *J. Fluorine Chem.*, **2005**, 126, 1054.
- [35] Santschi, N.; Togni, A., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 4189.
- [36] Kers, A.; Kers, I.; Stawinski, J.; Sobkowski, M.; Kraszewski, A., *Synthesis.*, **1995**, 427.
- [37] Page, P.; Mazières, M.; Bellan, J.; Sanchez, M., *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1992**, 70, 205.
- [38] Van Wazer, J. R.; Callis, C. F.; Shoolery J. N.; Jones, R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5715.
- [39] Novák, T.; Ujj, V.; Schindler, J.; Czugler, M; Fogassy, E.; Keglevich, Gy., *Tetrahedron Asymm.*, **2006**, 17, 2599.
- [40] Novák, T.; Ujj, V.; Schindler, J.; Czugler, M; Kubinyi, M.; Mayer, Zs.; Fogassy, E.; Keglevich, Gy., *Tetrahedron Asymm.*, **2007**, 18, 2965.
- [41] Ujj, V.; Novák, T.; Schindler, J.; Czugler, M; Fogassy, E.; Keglevich, Gy., *Tetrahedron Asymm.*, **2007**, 24, 2965.
- [42] Ujj, V.; Kerényi, A.; Laki, A.; Fogassy, E.; Keglevich, Gy., *Lett. Org. Chem.*, **2010**, 7, 110.
- [43] Ujj, V.; Bagi, P.; Schindler, J.; Madarász, J.; Fogassy, E.; Keglevich, Gy., *Chirality*, **2010**, 22, 699.
- [44] Keglevich, Gy.; Petneházy, I.; Péter, M.; Almásy, A.; Tóth, G.; Tőke, L., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3983.
- [45] Gancarz, R., *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1994**, 92, 193.